

Efeito agudo do salbutamol no sistema cardiovascular durante o exercício físico em pacientes com asma moderada ou grave: estudo aleatorizado, duplo-cego e cruzado

Acute effect of salbutamol on the cardiovascular system during exercise in patients with moderate or severe asthma: a randomized, double-blind, and cross-over study

Efecto agudo del salbutamol en el sistema cardiovascular durante el ejercicio físico en pacientes con asma moderada o grave: estudio aleatorizado, doble ciego y cruzado

Jaqueline Ribas de Melo¹, Maiane da Silva Feitoza¹, Gabriel Grizzo Cucato², Wladimir Musetti Medeiros², Rafael Stelmach³, Alberto Cukier³, Celso Ricardo Fernandes de Carvalho⁴, Felipe Augusto Rodrigues Mendes²

RESUMO | Salbutamol é um β_2 -agonista de curta duração frequentemente utilizado em pacientes com asma para prevenir os sintomas durante ou após exercício físico. Alterações hemodinâmicas em repouso estão bem descritas. Contudo são escassos os dados sobre os efeitos na frequência cardíaca (FC) e pressão arterial (PA) durante o exercício e na fase de recuperação em pacientes com asma moderada ou grave. Foi realizado um estudo aleatorizado, duplo-cego e cruzado, em que foram incluídos 15 indivíduos com asma moderada e grave, com média de idade de 46,4±9,3 anos. Os pacientes realizaram um teste de esforço máximo em dois dias não consecutivos, com administração de 400mcg de salbutamol ou 4 “puffs” de placebo. Durante todo o protocolo foi monitorada a FC, a PA, a percepção de esforço e o pico de fluxo expiratório (PFE). Após o uso do salbutamol, o valor do PFE aumentou em média de 28,0±47,7L/m, permanecendo maior nos tempos de 5, 10 e 15 minutos de recuperação passiva em relação ao placebo ($p<0,05$). As variáveis FC, PA e percepção de esforço foram semelhantes entre as intervenções em todas as fases do protocolo ($p>0,05$). Esses resultados sugerem que o uso de salbutamol é seguro, e que a

FC não necessita de ser ajustada para prescrever a intensidade do exercício após a administração de salbutamol em indivíduos com asma moderada ou grave.

Descritores | Asma; Albuterol; Exercício; Frequência Cardíaca; Pressão Arterial.

ABSTRACT | Salbutamol is a β_2 -agonist of short duration commonly used in patients with asthma to prevent symptoms during or after exercise. Hemodynamic changes at rest are well described. However, there is little data on the effects on heart rate (HR) and blood pressure (BP) during exercise and recovery phase in patients with moderate or severe asthma. A randomized, double-blind, cross-over study was conducted, including 15 individuals with moderate and severe asthma, mean age 46.4±9.3 years. Patients underwent a maximal 2-day exercise test with 400 mcg salbutamol or 4 placebo puffs. Throughout the protocol, HR, BP, perceived exertion and peak of expiratory flow (PEF) were monitored. After the use of salbutamol, the PEF value increased by a mean of 28.0±47.7L/m, remaining increased at 5, 10 and 15 minutes of passive recovery compared to placebo ($p<0.05$). The HR, BP and

Pesquisa realizada na Universidade Ibirapuera (Unib) – São Paulo (SP), Brasil.

¹Curso de Fisioterapia da Universidade Ibirapuera (Unib) – São Paulo (SP), Brasil.

²Departamento de Fisioterapia e Educação Física da Universidade Ibirapuera (Unib) – São Paulo (SP), Brasil.

³Departamentos de Córdio-Pneumologia e Fisiopatologia Experimental da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. São Paulo, SP, Brasil.

⁴Departamento de Fisioterapia, Fonoaudiologia e Terapia Ocupacional, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – FMUSP – São Paulo (SP) Brasil.

Endereço para correspondência: Felipe Augusto Rodrigues Mendes – Departamento de Fisioterapia da Universidade Ibirapuera – Av. Interlagos, 1329 – São Paulo (SP), Brasil – CEP: 04661100 – Telefone: (11) 5694-7900 – E-mail: felipemendes@usp.br – Fonte de financiamento: Nada a declarar – Conflito de interesses: Nada a declarar – Apresentação: 15 maio 2017 – Aceito para publicação: 7 dez. 2017 – Aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Ibirapuera sob o protocolo nº 1.574.833.

effort perception variables were similar across interventions at all stages of the protocol ($p > 0.05$). These results suggest that the use of salbutamol is safe and that HR does not need to be adjusted to prescribe exercise intensity following salbutamol administration in subjects with moderate or severe asthma.

Keywords | Asthma; Albuterol; Exercise; Heart Rate; Blood Pressure.

RESUMEN | Salbutamol es un agonista β_2 de corta duración frecuentemente utilizado en pacientes con asma para prevenir los síntomas durante o después del ejercicio físico. Los cambios hemodinámicos en descanso están bien descritos. Sin embargo, son escasos los datos sobre los efectos en la frecuencia cardíaca (FC) y la presión arterial (PA) durante el ejercicio y en la fase de recuperación en pacientes con asma moderada o grave. Se realizó un estudio aleatorizado, doble ciego y cruzado, donde fueron incluidos 15

individuos con asma moderada y grave, con una media de edad de 46,4 \pm 9,3 años. Los pacientes realizaron una prueba de esfuerzo máximo en 2 días no consecutivos, con administración de 400mcg de salbutamol o 4 «puffs» de placebo. Durante el protocolo se supervisaron la FC, PA, percibe el esfuerzo y el Pico flujo espiratorio (PEF). Después del uso del salbutamol, el valor del PFE aumentó en promedio de 28,0 \pm 47,7 L/m, permaneciendo mayor en los tiempos 5, 10 y 15 minutos de recuperación pasiva con relación al placebo ($p < 0,05$). Las variables FC, PA y percepción de esfuerzo fueron similares entre las intervenciones en todas las etapas del protocolo ($p > 0,05$). Los resultados sugieren que el uso de salbutamol es seguro y que la FC no necesita ser ajustada para prescribir la intensidad del ejercicio después de la administración de salbutamol en individuos con asma moderada o grave.

Palabras clave | Asma; Albuterol; Ejercicio; Frecuencia Cardíaca; Presión Arterial.

INTRODUÇÃO

A asma é uma doença crônica que consiste na desordem inflamatória das vias aéreas, nas quais há um amplo e complexo espectro de interação entre células e mediadores inflamatórios que levam à hiperresponsividade brônquica¹. Os ataques agudos e inesperados de falta de ar causam uma constante ameaça para os asmáticos e trazem um efeito deletério no aspecto físico, emocional e social, com prejuízo à qualidade de vida². O objetivo principal do tratamento de pacientes com asma é promover o controle dos seus sintomas por meio de educação, controle ambiental e farmacoterapia individualizada dos pacientes³. Além do tratamento farmacológico, estudos têm demonstrado que a adição de exercício como terapia adjuvante melhora o controle clínico⁴, aspectos psicossociais⁵ e hiperresponsividade brônquica⁶. Entretanto, é um desafio para os asmáticos praticar atividades físicas devido aos sintomas frequentes desencadeados durante e após o exercício. Os sintomas são particularmente importantes naqueles que desenvolvem a asma induzida por exercício (AIE), acometendo até 90% dos asmáticos⁷.

Para permitir que os asmáticos realizem exercício físico com menos sintomas, é comum a prescrição de β_2 -agonistas de curta duração, sendo o salbutamol o mais frequentemente utilizado⁸. A absorção sistêmica do broncodilatador resulta em mudanças hemodinâmicas significativas, como o aumento da frequência cardíaca (FC) e da pressão arterial (PA)⁹, e pode levar a efeitos colaterais como taquicardia, palpitações e ansiedade¹⁰. Esses efeitos hemodinâmicos são bem

conhecidos durante o repouso em indivíduos com asma leve e sedentários^{3,9}, porém pouco se conhece sobre os efeitos do salbutamol nessas variáveis durante o exercício e a recuperação pós-exercício em pacientes com asma moderada ou grave. Assim, considerando que a realização do exercício físico é importante para indivíduos asmáticos e que, frequentemente, o β_2 -agonista é utilizado para a realização dessas atividades, faz-se necessário o conhecimento do comportamento da FC e da PA quanto ao broncodilatador durante o exercício e a recuperação para a prescrição correta da intensidade de treino e para minimizar os riscos cardiovasculares. O objetivo do estudo é avaliar os efeitos do salbutamol na FC (objetivo primário), PA, pico de fluxo expiratório (PFE) e dispneia (objetivos secundários) durante repouso, exercício e recuperação em pacientes com asma moderada ou grave.

METODOLOGIA

Sujeitos

Foi realizado um estudo randomizado, duplo cego, cruzado e registrado no clinicaltrials.gov sob número NCT03044938. Uma amostra de 15 pacientes asmáticos moderado ou grave foi recrutada aleatoriamente no ambulatório de asma da Pneumologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FM – USP). Foram inclusos pacientes com diagnóstico de asma moderada

ou grave de acordo com os critérios clínicos descritos na Iniciativa Global Contra a Asma (GINA)¹. Os pacientes deveriam ter entre 20 e 59 anos, estar sob tratamento do ambulatório por pelo menos 3 meses, com quadro clínico estável por pelo menos 30 dias e fazendo uso do medicamento otimizado. Não foram incluídos no estudo indivíduos com atividade física

regular (>1/semana), tabagistas, gestantes ou com limitação no aparelho locomotor, ou com diagnóstico de doenças que sabidamente influenciam nos parâmetros cardiovasculares (Figura 1). Todos os pacientes leram e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, previamente aprovado pelo comitê de ética da Universidade Ibirapuera (Unib) (nº 1.574.833).

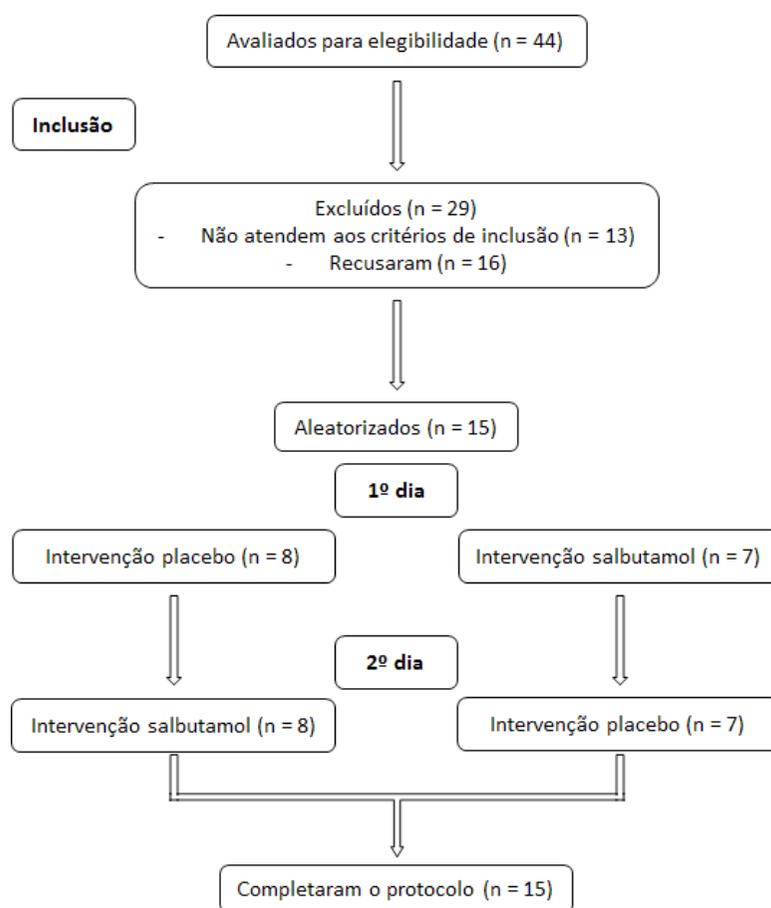


Figura 1. Diagrama da seleção e randomização dos pacientes

Delineamento experimental

Previamente à primeira sessão experimental, os pacientes foram submetidos ao *Asthma Control Questionnaire 7* (ACQ-7), devidamente validado¹¹ para avaliação da efetividade no controle da asma¹². Os pacientes foram selecionados para fazer duas sessões experimentais distintas em dois dias não consecutivos. Essas sessões foram: sessão salbutamol (SS), na qual foram administrados 4 “puffs” de 100µg de salbutamol (Aerolin® Spray, GlaxoSmithKline®, Brasil), e sessão placebo (SP), em que foram administrados 4 “puffs” de inalador pressurizado

placebo (*Allen & Hanburys, Victoria, Austrália*) contendo apenas o gás propelente (norflurano HFA 134A)¹³, ambos com dispositivos idênticos. A randomização foi realizada usando o site <http://www.randomization.com>. O pesquisador líder preparou e forneceu os dois inaladores e rotulou os dispositivos com o código “branco” (placebo) e “azul” (salbutamol), os quais foram então administrados de acordo com a sequência de randomização cega. A intervenção foi realizada por um pesquisador que não conhecia os códigos, e todas as medições, coleta de dados e tabulação de dados foram concluídas antes dos códigos serem abertos.

Protocolo

Os pacientes foram orientados a manter o uso de suas medicações inalatórias de rotina. Cada ensaio experimental foi composto por 10min de repouso inicial em posição sentada, inalação com salbutamol ou placebo, um segundo repouso de 15min, teste de esforço, 5min de recuperação ativa e depois 15min de recuperação passiva. A FC foi monitorada batimento a batimento pelo cardiofrequencímetro Polar (Electro Oy®, Finlândia) durante todo o protocolo. A média de FC nos últimos 5s de cada estágio foi utilizada para análise. A PA foi medida no final de 10min (primeiro repouso), ao fim de 15 min após a intervenção (segundo repouso), a cada 3min ao longo do exercício e a cada 5min durante a fase de recuperação. A percepção de esforço foi medida a cada 3min durante o teste e a cada 5min na fase de recuperação pela escala de Borg modificada de 0 a 10¹⁴. O pico de fluxo expiratório foi medido por PEF (72000MM, *Medicate*®, Brasil) no final de 10min (primeiro repouso), no final de 15 min (segundo repouso) e a cada 5min na fase de recuperação. A sequência foi repetida num segundo dia com a outra intervenção.

Teste de esforço máximo

Todos os testes foram realizados no período vespertino a fim de evitar alterações circadianas. Utilizou-se a esteira ergométrica *Technogym Excite Run 700* (*Technogym*®, Itália), de acordo com o protocolo de esforço incremental¹⁵.

A FC_{máx} (bpm) prevista de cada paciente foi calculada pela fórmula [1]¹⁶:

$$FC_{máx} = 208 - (0,7 * idade) [1]$$

A Potência_{máx} (watts) durante o exercício foi calculada usando a seguinte fórmula [2]¹⁷:

$$Potência_{máx} = peso(kg) * 9,81 * seno do \text{ ângulo de inclinação} * velocidade(m/s) [2]$$

Análise estatística

Considerando uma diferença média da FC de 14bpm com desvio padrão de 11bpm e considerando a perda de 10% do seguimento⁹, calculou-se uma amostra de 13 pacientes. A normalidade dos dados foi verificada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. Os dados foram expressos em média e desvio padrão. Para comparação da FC entre as intervenções, foi realizada uma regressão

linear para determinar os valores do intercepto e inclinação para cada sujeito. Posteriormente, os valores médios foram calculados e usados para gerar as equações de regressão relacionadas à SS e à SP como já descrito anteriormente¹⁷. Os estágios do teste incremental foram escolhidos como a variável independente, e a FC como variável dependente. O teste T pareado foi usado para determinar se intercepto, inclinação, PA sistólica, PA diastólica, escala subjetiva de esforço de Borg, PFE, Asthma Control Questionnaire (ACQ) e potência de trabalho máxima diferiram entre SS e SP. A comparação das variáveis no decorrer das intervenções foi verificada por meio da análise de variância (ANOVA), seguida pelo post hoc de Scheffé. O nível de significância foi ajustado para 5%, e utilizou-se o programa *Sigma Stat 3.5*.

RESULTADOS

Sujeitos

15 sujeitos foram selecionados para o estudo, e suas características basais estão expressas na Tabela 1. Todos os indivíduos completaram o protocolo de teste sem quaisquer efeitos adversos.

Tabela 1. Dados antropométricos

Variáveis	N=15
Antropométricas	
Gênero F/M	7/8
Idade (anos)	46,4±9,3
Peso (kg)	74,6±6,5
Altura (m)	1,64±0,1
IMC (kg/m ²)	28,4±4,1
ACQ-7	
Pontuação dia Placebo	1,7±1,0
Pontuação dia Salbutamol	1,8±1,0
Medicação diária	
Corticoide (µg.dia ⁻¹)	451,7±119,7
Beta 2 longa duração (µg.dia ⁻¹)	18,6±16,2
Espirometria	
VEF ₁ (L)	2,4± 0,6
VEF ₁ pred (%)	77,2±10,8
CVF (L)	3,2±0,7
CVF pred (%)	87,9±7,5
VEF ₁ /CVF	73,6±6,7
PEF (L/m)	378,7±87,4
PEF pred (%)	94,7±20,7

Os dados estão expressos em média e desvio padrão (DP)

F: feminino; M: masculino; IMC: índice de massa corpórea; ACQ: Asthma Control Questionnaire 7

Frequência cardíaca

Os pacientes atingiram em média uma FC máxima durante o teste físico de 168±18bpm, o que corresponde a 103% da FC máxima predita pela idade. A FC de repouso não alterou após o uso do salbutamol (Tabela 2; p>0,05). O intercepto da relação FC/estágio na SP (80,8±8,7) e SS (80,0±10,0) foram

semelhantes, assim como a inclinação da SP (6,3±1,3) e SS (6,5±1,2), (Figura 2-A), o que indica que a FC foi semelhante entre as intervenções durante todos os estágios do exercício. Durante a recuperação, a FC pós-exercício foi semelhante entre as SP e SS (Figura 2-B). Ambas intervenções resultaram em uma redução menor que 12bpm no primeiro minuto de recuperação.

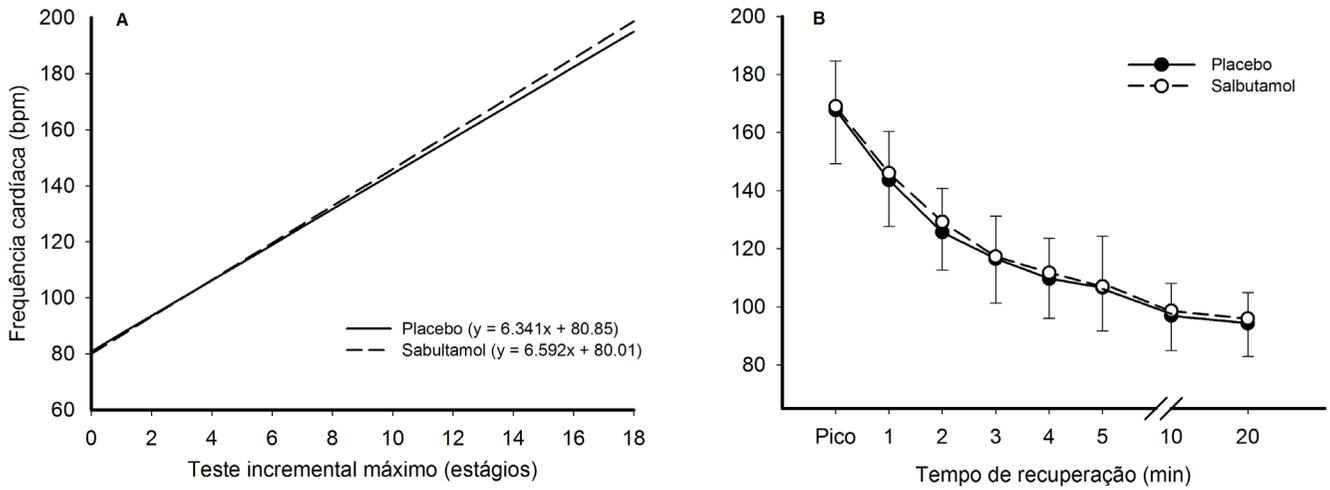


Figura 2. (A) Valor médio do intercepto e inclinação obtidos por meio da análise de regressão linear de todos os pacientes. (B) Recuperação da frequência cardíaca durante a fase ativa (pico até o 5º min) e na fase passiva (do 5º min até o 20º min)

Note a ausência de diferenças significativas entre a intervenção placebo versus salbutamol (p > 0.05) em A e B bpm: batimentos por minuto; min: minutos

Tabela 2. Dados de repouso basal e 15 minutos após intervenção com placebo ou salbutamol, e de recuperação passiva após teste incremental máximo

Variáveis	Repouso		Recuperação passiva			
	Basal	15min após intervenção	5min	10min	15min	20min
FC (bpm) placebo	80,5±7,5	80,8±7,5	105,8±15,3	98,6±13,7	95,9±13,0	94,5±11,9
FC (bpm) salbutamol	81,7±8,0	80,3±7,5	103,2±13,1	96,9±11,1	94,3±10,6	91,9±10,5
PAS (mmHg) placebo	117,3±8,8	120,0±10,0	135,3±20,3	126,7±18,4	124,0±13,0	118,7±9,9
PAS (mmHg) salbutamol	116,0±9,9	121,3±5,5	133,3±19,1	120,0±12,0	120,0±12,0	118,0±12,1
PAD (mmHg) placebo	74,7±11,3	74,7±15,1	75,3±9,2	77,3±11,6	76,7±12,3	78,7±10,6
PAD (mmHg) salbutamol	75,3±9,9	80,0±10,7	78,7±15,5	78,7±14,1	79,3±12,8	80,7±11,0
PEF (L/min) placebo	383,7±81,2	378,7±87,4	346,0±59,0	339,3±67,8	352,7±77,7	371,3±75,3
PEF (L/min) salbutamol	376,3±87,3	403,3±83,2*	388,7±69,4*	380,7±61,7*	384,0±63,9*	390,0±66,3
Borg placebo	0±0	0±0	2,9±1,7	1,4±1,0	0,6±0,7	0,3±0,6
Borg salbutamol	0±0	0±0	3,1±1,9	1,5±1,1	0,6±0,9	0,4±0,7

Média e desvio padrão (DP)
 FC: frequência cardíaca; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; PFE: pico de fluxo expiratório; Borg: escala de percepção subjetiva de Borg
 * placebo vs. salbutamol; p<0,05. † comparado com pré-salbutamol; p<0,05

Pressão arterial

Foram observadas respostas semelhantes da PA sistólica e PA diastólica em ambas sessões experimentais no repouso ($p>0,05$; Tabela 2), no exercício ($p>0,05$; Tabela 3) e na recuperação ($p>0,05$; Tabela 2).

Tabela 3. Dados da pressão arterial sistólica, pressão arterial diastólica e percepção subjetiva de Borg durante o teste incremental máximo

Teste de exercício incremental máximo					
Variáveis	3min	6min	9min	12min	Pico
PAS (mmHg) placebo	126,4±10,5	128,6±11,0	136,2±17,2	144,4±15,1	153,3±19,1
PAS (mmHg) salbutamol	120,7±5,9	128,7±16,8	139,3±22,0	138,9±10,5	155,3±20,3
PAD (mmHg) placebo	77,9±12,1	77,1±12,2	80,0±13,3	83,3±12,2	80,0±13,1
PAD (mmHg) salbutamol	78,7±7,4	79,3±8,8	85,0±10,9	80,0±10,0	81,3±11,9
Borg placebo	0,5±0,6	1,3±1,0	3,7±2,0	4,8±1,9	8,1±1,7
Borg salbutamol	0,7±0,9	1,4±1,1	3,1±2,4	4,9±2,3	7,5±2,1

Média e desvio padrão (DP)

PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; Borg: escala de percepção subjetiva de Borg

* placebo vs. salbutamol; $p<0,05$

Pico de fluxo expiratório

Após o uso do salbutamol, o PFE aumentou $28,0\pm 47,7\text{L/m}$, ($9,1\pm 15,6\%$). Durante a fase de recuperação, seu valor permaneceu maior nos tempos de 5, 10 e 15 minutos de recuperação passiva em relação à SP ($p<0,05$; Tabela 2). Aos 20 minutos, os valores foram iguais entre as sessões experimentais (Tabela 2).

Percepção subjetiva de Borg

A percepção de esforço (Borg) dos participantes foi semelhante entre as sessões experimentais durante todo o protocolo (Tabelas 2 e 3).

DISCUSSÃO

Os principais achados do presente estudo foram: (1) a utilização de salbutamol não afeta a FC e a PA durante o repouso, o exercício e na fase de recuperação em indivíduos com asma moderada ou grave;

(2) o PFE aumentou no repouso e manteve-se elevado na recuperação do exercício, porém não houve diferenças na percepção de esforço e carga de trabalho máximo.

O efeito do salbutamol sobre a FC e PA no repouso está de acordo com o estudo de Andrade Capuchinho-Junior et al.¹⁸, que usou a mesma dosagem de salbutamol em indivíduos asmáticos leves e não demonstrou alterações da FC, PA sistólica e PA diastólica durante o repouso. Em contraste, Eryonucu et al.¹⁹ verificaram que 200mcg de salbutamol aumentaram a FC em média de 4bpm em indivíduos com diagnóstico recente de asma e sem tratamento medicamentoso. Da mesma forma, Cekici et al.⁹ e Feitosa et al.¹⁵ demonstraram, em indivíduos saudáveis, um aumento da FC de em média 13bpm e 8bpm, respectivamente. Esses resultados distintos podem ser explicados pelas características das populações estudadas. Nossa população foi composta de pacientes com asma moderada ou grave que faziam uso crônico de β_2 -agonistas de longa duração. Além disso, instruímos todos os pacientes a manter a sua medicação de rotina durante o período de teste, já que o intuito do estudo era verificar o efeito do salbutamol em condições clínicas reais de um programa de reabilitação pulmonar. O uso crônico do β_2 -adrenérgico pode levar a maior tolerância hemodinâmica com menores repercussões sobre FC e PA²⁰, o que pode explicar nossos resultados.

Até o momento, conhecemos apenas um estudo²¹ que avaliou o efeito do salbutamol no sistema cardiovascular durante o exercício físico em pacientes asmáticos. Assim como no presente estudo, os autores verificaram que a administração de 5mg de salbutamol de forma nebulizada não alterou a FC no repouso e no exercício. Porém, diferente dos nossos resultados, verificaram aumento da PA sistólica e redução da PA diastólica após o uso do salbutamol no início do exercício. O estudo de Freeman et al.²¹ apresenta características distintas desta pesquisa, pois foi composto por pacientes asmáticos leve que praticavam atividade física regular, e foi aplicada uma dosagem de 5mg de salbutamol de forma nebulizada. No presente estudo, foram incluídos pacientes com asma moderada ou grave, que são os mais indicados para reabilitação pulmonar²². Incluímos também apenas pacientes sedentários, que é o traço mais prevalente nessa população. Além disso, utilizamos a medicação em forma inalável, que é a forma mais recomendada atualmente, pois tem menos efeitos sistêmicos, é mais prática e apresenta menor custo²³. Em sujeitos saudáveis, Feitosa et al.¹⁵ verificaram que o uso de 400mcg de salbutamol não alterou a resposta

do sistema cardiovascular durante e após o exercício. Em conjunto, esses resultados sugerem que o uso do salbutamol na prevenção ou tratamento dos sintomas respiratórios decorrentes do exercício não afeta a resposta cardiovascular durante o exercício físico e na fase de recuperação.

A recuperação da FC após o esforço físico é um forte preditor de morbimortalidade e se encontra alterado em diversas doenças²⁴⁻²⁶. Drogas simpatomiméticas ou simpaticolíticas, assim como treinamento físico, podem interferir de forma importante no comportamento da FC^{25,27}. De maneira inédita também verificamos que a FC durante a recuperação não alterou com o uso do salbutamol, e que a queda foi maior que 12bpm no primeiro minuto após exercício máximo. Isso indica que o uso de salbutamol não afeta adversamente a recuperação da FC.

O salbutamol também promoveu um aumento do PEF de 27L/min (9,1%). Adicionalmente, verificamos que na fase de recuperação a maior diferença entre o PEF na sessão salbutamol versus placebo foi de 12,3% e ocorreu no 5º minuto. Esses efeitos não foram acompanhados por menor dispneia durante e após o exercício e também não afetaram a capacidade máxima de realizar exercício. Três aspectos podem justificar esses resultados: (1) foi utilizado um teste de exercício máximo, e todos os pacientes foram encorajados a realizar o teste até a exaustão, conseqüentemente não se esperaria diferenças nos índices de dispneia durante o exercício; (2) instruímos todos os pacientes a manter a sua medicação de rotina durante o período de teste, o que reduz o efeito broncodilatador; (3) melhoras clínicas só são observadas diante de aumentos de 20% no PFE¹, e no presente estudo não se observou aumentos dessa magnitude. Em nosso conhecimento, há apenas um estudo, com oito pacientes, que avaliou o efeito ergogênico de 300µg de salbutamol em pacientes com asma moderada ou grave²⁸. Nesse estudo, o salbutamol não melhorou a capacidade de exercício nem reduziu a dispneia. Estudos similares em atletas asmáticos²⁹ e sujeitos com asma leve²¹ também demonstraram que o uso agudo do salbutamol não tem efeito ergogênico.

Este estudo apresenta como limitação: (1) a ergoespirometria poderia fornecer uma melhor caracterização da resposta ventilatória e consumo de oxigênio durante o exercício; (2) o VEF₁ é mais comumente usado para identificar a limitação do fluxo aéreo após medicação e exercício, porém estudos indicam que PFE também possui boa especificidade

e sensibilidade³⁰; (3) o presente estudo não permite a generalização dos achados para pacientes com asma leve e/ou que não fazem uso crônico de medicação.

CONCLUSÃO

A administração do salbutamol teve efeito broncodilatador, porém não afetou a FC e PA durante o repouso, o exercício e a recuperação e não melhorou a dispneia e capacidade de exercício máxima. Esses resultados sugerem que o uso de salbutamol é seguro, e que a prescrição da intensidade do exercício com base na FC pode ser utilizada sem ajustes complementares em indivíduos com asma moderada ou grave.

AGRADECIMENTOS

A Cibele Cristine Berto Marques da Silva, pela ajuda na seleção de pacientes, e a Aline Grandi da Silva, pela assistência ambulatorial durante toda a coleta de dados.

REFERÊNCIAS

- Bateman ED, Hurd SS, Barnes PJ, Bousquet J, Drazen JM, FitzGerald JM, et al. Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary. *Eur Respir J*. 2008;31(1):143-78. doi: 10.1183/09031936.00138707
- Goldney RD, Ruffin R, Fisher LJ, Wilson DH. Asthma symptoms associated with depression and lower quality of life: a population survey. *Med J Aust* [Internet]. 2003 [cited 2018 May 30];178(9):437-41. Available from: https://www.mja.com.au/system/files/issues/178_09_050503/gol10589_fm.pdf
- Salpeter SR, Ormiston TM, Salpeter EE. Cardiovascular effects of beta-agonists in patients with asthma and COPD: a meta-analysis. *Chest*. 2004;125(6):2309-21. doi: 10.1378/chest.125.6.2309
- Mendes FA, Almeida FM, Cukier A, Stelmach R, Jacob-Filho W, Martins MA, et al. Effects of aerobic training on airway inflammation in asthmatic patients. *Med Sci Sports Exerc*. 2011;43(2):197-203. doi: 10.1249/MSS.0b013e3181ed0ea3
- Mendes FA, Goncalves RC, Nunes MP, Saraiva-Romanholo BM, Cukier A, Stelmach R, et al. Effects of aerobic training on psychosocial morbidity and symptoms in patients with asthma: a randomized clinical trial. *Chest*. 2010;138(2):331-7. doi: 10.1378/chest.09-2389
- Franca-Pinto A, Mendes FA, Carvalho-Pinto RM, Agondi RC, Cukier A, Stelmach R, et al. Aerobic training decreases bronchial hyperresponsiveness and systemic inflammation in patients with moderate or severe asthma:

- a randomised controlled trial. *Thorax*. 2015;70(8):732-9. doi: 10.1136/thoraxjnl-2014-206070
7. Bonini M, Palange P. Exercise-induced bronchoconstriction: new evidence in pathogenesis, diagnosis and treatment. *Asthma Res Practice*. 2015;1(2):1-6. doi: 10.1186/s40733-015-0004-4
 8. Carson KV, Chandratilleke MG, Picot J, Brinn MP, Esterman AJ, Smith BJ. Physical training for asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(9). doi: 10.1002/14651858.CD001116.pub4
 9. Cekici L, Valipour A, Kohansal R, Burghuber OC. Short-term effects of inhaled salbutamol on autonomic cardiovascular control in healthy subjects: a placebo-controlled study. *Br J Clin Pharmacol*. 2009;67(4):394-402. doi: 10.1111/j.1365-2125.2009.03377.x
 10. Molis MA, Molis WE. Exercise-induced bronchospasm. *Sports Health*. 2010;2(4):311-7. doi: 10.1177/1941738110373735
 11. Leite M, Ponte EV, Petroni J, D'Oliveira Junior A, Pizzichini E, Cruz AA. Evaluation of the asthma control questionnaire validated for use in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2008;34(10):756-63. doi: 10.1590/S1806-37132008001000002
 12. Cardoso MN, Chong Neto HJ, Rabelo LM, Riedi CA, Rosario NA. Utility of Asthma Control Questionnaire 7 in the assessment of asthma control. *J Bras Pneumol*. 2014;40(2):171-4. doi: 10.1590/S1806-37132014000200011
 13. Dockhorn R, Vanden Burgt JA, Ekholm BP, Donnell D, Cullen MT. Clinical equivalence of a novel non-chlorofluorocarbon-containing salbutamol sulfate metered-dose inhaler and a conventional chlorofluorocarbon inhaler in patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 1995;96(1):50-6. doi: 10.1016/S0091-6749(95)70032-3
 14. Joffe D, Berend N. Assessment and management of dyspnoea. *Respirology*. 1997;2(1):33-43. doi: 10.1111/j.1440-1843.1997.tb00052.x
 15. Feitosa MS, Melo JR, Medeiros WM, Cucato GG, Stelmach R, Cukier A, et al. Effect of salbutamol on the cardiovascular response in healthy subjects at rest, during physical exercise, and in recovery phase: a randomized, double-blind, crossover study. *Motriz: Rev Educ Fis*. 2017;23(3):1-7. doi: 10.1590/s1980-6574201700030012
 16. Tanaka H, Monahan KD, Seals DR. Age-predicted maximal heart rate revisited. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37(1):153-6. doi: 10.1016/S0735-1097(00)01054-8
 17. Swain DP, Leutholtz BC. Heart rate reserve is equivalent to %VO₂ reserve, not to %VO₂max. *Med Sci Sports Exerc*. 1997;29(3):410-4.
 18. Capuchinho-Junior GA, Dias RM, Carvalho SRS. One hour effects of salbutamol and formoterol on blood pressure, heart rate and oxygen saturation in asthmatics. *Rev Port Pneumol*. 2008;14(3):353-61. doi: 10.1016/S0873-2159(15)30243-9
 19. Eryonucu B, Uzun K, Guler N, Bilge M. Comparison of the acute effects of salbutamol and terbutaline on heart rate variability in adult asthmatic patients. *Eur Respir J [Internet]*. 2001[cited 2018 May 30];17(5):863-7. Available from: <http://erj.ersjournals.com/content/17/5/863>
 20. Qing F, Rahman SU, Hayes MJ, Rhodes CG, Ind PW, Jones T, et al. Effect of long-term beta2-agonist dosing on human cardiac beta-adrenoceptor expression in vivo: comparison with changes in lung and mononuclear leukocyte beta-receptors. *J Nucl Cardiol*. 1997;4(6):532-8.
 21. Freeman W, Packe GE, Cayton RM. Effect of nebulised salbutamol on maximal exercise performance in men with mild asthma. *Thorax*. 1989;44(11):942-7.
 22. Nici L, ZuWallack R. Pulmonary rehabilitation for patients with chronic airways obstruction. *J Allergy Clin Immunol: In practice*. 2015;3(4):512-8. doi: 10.1016/j.jaip.2015.05.023
 23. Zainudin BM, Biddiscombe M, Tolfree SE, Short M, Spiro SG. Comparison of bronchodilator responses and deposition patterns of salbutamol inhaled from a pressurised metered dose inhaler, as a dry powder, and as a nebulised solution. *Thorax*. 1990;45(6):469-73.
 24. Cole CR, Blackstone EH, Pashkow FJ, Snader CE, Lauer MS. Heart-rate recovery immediately after exercise as a predictor of mortality. *N Engl J Med*. 1999;341(18):1351-7. doi: 10.1056/NEJM199910283411804
 25. Shetler K, Marcus R, Froelicher VF, Vora S, Kalisetti D, Prakash M, et al. Heart rate recovery: validation and methodologic issues. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38(7):1980-7. doi: 10.1016/S0735-1097(01)01652-7
 26. Peres P, Carvalho AC, Perez AB, Medeiros WM. Abnormal heart rate recovery and deficient chronotropic response after submaximal exercise in young Marfan syndrome patients. *Cardiology in the young*. 2016;26(7):1274-81. doi: 10.1017/S1047951115002322
 27. Medeiros WM, Luca FA, Figueredo Junior AR, Mendes FA, Gun C. Heart rate recovery improvement in patients following acute myocardial infarction: exercise training, beta-blocker therapy or both. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2018;38(3):351-9. doi: 10.1111/cpf.12420
 28. Schmidt A, Diamant B, Bundgaard A, Madsen PL. Ergogenic effect of inhaled beta 2-agonists in asthmatics. *Int J Sports Med*. 1988;9(5):338-40. doi: 10.1055/s-2007-1025036
 29. Ienna TM, McKenzie DC. The asthmatic athlete: metabolic and ventilatory responses to exercise with and without pre-exercise medication. *Int J Sports Med*. 1997;18(2):142-8. doi: 10.1055/s-2007-972610
 30. Dekker FW, Schrier AC, Sterk PJ, Dijkman JH. Validity of peak expiratory flow measurement in assessing reversibility of airflow obstruction. *Thorax*. 1992;47(3):162-6.